

Uso de Octreotide na Hipoglicemia Hiperinsulinêmica Persistente Infantil

***Dênis Paiva Ferraz
Marco Aurélio S. Almeida
Bernardo Freire de Mello***

*Serviço de Endocrinologia,
Santa Casa de Misericórdia
de Juiz de Fora, MG.*

*Recebido em 10/11/04
Revisado em 29/03/05
Aceito em 11/04/05*

RESUMO

Neste artigo será relatado um caso de Hipoglicemia Hiperinsulinêmica Persistente Infantil (HPI) e após seguirá uma revisão de literatura sobre tal assunto. Trata-se de uma recém-nascida que iniciou episódios de hipoglicemia nas primeiras 24 horas de vida e foi medicada com octreotide com boa resposta a esta terapêutica até o momento. A HPI é a principal causa de hiperinsulinismo persistente na infância e pode ser extremamente deletéria ao desenvolvimento do sistema nervoso central. Há atualmente poucas opções de tratamento clínico, com eficácia muito variada, e o octreotide parece ser a melhor delas antes que tenha que ser realizada a terapêutica cirúrgica. Hoje em dia já é possível uma adequada diferenciação pré-operatória entre hiperinsulinemia de origem focal e difusa e isso permite a indicação precisa de pancreatemia parcial nos casos focais, garantindo um maior sucesso do tratamento e reduzindo a ocorrência de efeitos adversos pós-operatórios. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/3:460-467**)

Descritores: Hipoglicemia hiperinsulinêmica persistente infantil; Hiperinsulinismo neonatal; Nesidioblastose; Octreotide

ABSTRACT

Octreotide Therapy for Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia of Infancy.

This paper presents a clinical case of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy (PHI) and a literature review on this subject. We report on a newborn who presented with hypoglycemic episodes in her first 24hs of life and was treated successfully with octreotide until the moment. PHI is the most common cause of persistent hyperinsulinism in infancy and can be hazardous for the development of the central nervous system. There are few current options for clinical treatment, with variable efficacy, and octreotide seems to be the best option before surgical treatment, the only way to control the disease. Preoperative evaluation allows one to adequately distinguish between focal or diffuse processes and suggests the extension of pancreatic resection, improving surgical results and reducing the incidence of postoperative sequelae. Partial pancreatectomy is the procedure of choice in focal disease. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/3:460-467**)

Keywords: Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy; Neonatal hyperinsulinemic Hypoglycemia; Nesidioblastosis; Octreotide

RELATO DO CASO

T.R.S.S., ADMITIDA NA SANTA Casa de Misericórdia de Juiz de Fora, MG, aos 9 dias de vida com hipoglicemias severas iniciadas 24 horas após o parto. Glicemia capilar à admissão de 41mg/dL, confirmada laboratorial-

mente e mantendo-se entre 30 e 55mg/dL durante os primeiros 2 dias de internação, quando foi solicitada avaliação e acompanhamento endocrinológico.

À anamnese, constatou-se criança nascida grande para a idade gestacional (GIG) – peso ao nascimento= 4295g e estatura= 49cm – de parto cesáreo e a termo. A mãe negava comorbidades pessoais prévias, bem como intercorrências durante a gestação e o parto. A amamentação vinha sendo feita exclusivamente com leite materno, com boa aceitação. O resultado do “teste do pezinho” era, ainda, desconhecido. Ao exame físico, a recém-nascida apresentava choro rouco, tecido adiposo subcutâneo abundante e giba dorsal, pele e mucosas discretamente ictéricas com excesso de lanugem no dorso e nas hélices das orelhas, tireóide não palpável, persistência do coto umbilical, ausência de alterações da genitália externa e de hepatomegalia ou esplenomegalia. Foram solicitadas dosagens de cortisol plasmático basal, hormônio somatotrófico (GH), insulina, peptídeo C, cetonemia, TSH e T4 livre, uréia e creatinina e hemograma. Iniciadas mamadeiras, com soro glicosado a 10% nos intervalos das mamadas usuais, que estavam sendo feitas de 2-2h e, mesmo assim, a criança mantinha glicemias capilares entre 35 e 50mg/dL.

Durante teste de jejum prolongado para coleta de amostra plasmática com dosagem de glicose, peptídeo C e GH, não apresentou glicemias capilares abaixo de 43mg/dL mas, no dia seguinte, já com dieta oral reforçada, apresentou glicemia capilar de 20mg/dL com sono profundo, sendo medicada com soro glicosado 25% EV, despertando logo em seguida. Nesse momento foi iniciada dexametasona 0,5mg EV de 8-8h, na tentativa de manutenção do estado euglicêmico enquanto se aguardavam os resultados dos exames coletados, mas, mesmo associado com as mamadeiras frequentes acrescidas de amido de milho cru e com glicose nos intervalos das mamadas, manteve glicemias capilares entre 24 e 70mg/dL. A cetonemia foi negativa e ela apresentava acidose metabólica leve com hiperventilação. A criança já havia sido avaliada com ultra-sonografia abdominal em sua cidade natal, sem alterações ao laudo, compatível com o exame físico.

Resultados de exames numa mesma amostra:

Peptídeo C (imunofluorimetria):

0,8ng/mL (VR= 1,1-5,0)

Insulina basal (imunofluorimetria):

3,0U/mL (VR < 2,4)

GH (imunofluorimetria):

3,90ng/mL (VR < 10,0)

Glicemia: 31mg/dL (VR= 70-110mg/dL)

TSH: 2,3µUI/mL (VR= 0,3-5,0µUI/mL)

T4L: 1,71ng/dL (VR= 0,75-1,8ng/dL)

Relação insulina/glicose corrigida (1):

$$\frac{\text{Insulina } (\mu\text{UI/mL}) \times 100}{\text{Glicemia } (\text{mg/dL}) - 30} \quad (\text{VR} < 50)$$

Nessa criança a relação se mostrou aumentada (Rel. I/Gcorrigida= 300), confirmando hiperinsulinemia.

Com a comprovação de hiperinsulinemia, foi iniciada infusão contínua de glicose por acesso venoso central a 6mg/kg/min, sem melhora clínica, mesmo em uso concomitante de suplementação alimentar e glicocorticóide oral. A taxa de infusão de glicose foi aumentada até 8mg/kg/min, sem manutenção da resposta euglicêmica. Dessa forma, iniciou-se o uso de octreotide, via EV, na bomba de infusão contínua, na dose de 12µg/kg/dia, com ótima resposta. Foi suspensa, imediatamente, a dexametasona e reduzida, gradualmente, a infusão de glicose, até sua completa suspensão, dentro de 5 dias. Também foi reduzida, progressivamente, a dose diária de octreotide até o mínimo necessário para a manutenção da euglicemia (6µg/kg/dia), quando então passou-se a aplicá-lo por via subcutânea, 3 vezes/dia, com manutenção de glicemias capilares entre 45 e 140mg/dL. A criança não apresentou mais sintomas hipoglicêmicos e recebeu alta, após 21 dias de internação, com P= 4850g, ativa e reativa e aparentemente sem deficiência neuropsicomotora. O octreotide foi mantido em 75µg/dia, SC, dividido em 3 aplicações. A criança se encontra em acompanhamento ambulatorial com avaliação do crescimento e desenvolvimento e, até o momento, sem intercorrências do seu desenvolvimento ou novas hipoglicemias.

REVISÃO DA LITERATURA

A maioria dos autores concorda que toda criança com glicemia abaixo de 40mg/dL deva ser tratada, já que a hipoglicemia neonatal pode ser profundamente deletéria ao desenvolvimento neuropsicomotor da criança. É importante considerar, ainda, se o desfecho da gestação se fez no termo ou não, já que a incidência de hipoglicemia e as causas mais prováveis variam de acordo com a idade gestacional e peso ao nascer. A maioria dos casos de hipoglicemia neonatal ocorre em filhos de mães diabéticas, mas daremos ênfase, de agora em diante, aos casos de hipoglicemias neonatais persistentes com hiperinsulinismo em crianças filhas de mães não diabéticas.

A hipoglicemia hiperinsulinêmica persistente infantil (HHPI) é a principal causa de hiperinsulinismo persistente em menores de 1 ano de idade e importante fator de dano neurológico e deficiência mental por toda a vida (2).

Recebe também outras sinonímias por vários autores, incluindo: hipoglicemia “idiopática” da infância, insulinoma neonatal, microadenomatose pancreática, nesidioblastose e hiperinsulinismo congênito (2).

O HHPI se manifesta geralmente no período neonatal ou durante o primeiro ano de vida. A figura 1 mostra a idade de início dos sintomas em uma grande série de casos (3). Insulinoma é extremamente raro em crianças menores de 1 ano, mas há relatos a partir desta idade.

A apresentação varia de acordo com a idade de início da hipoglicemia. Na forma neonatal, a maioria dos recém-nascidos são macrossômicos e aproximadamente 30% nascem de parto cesáreo. Hipoglicemia se manifesta em 72 horas após nascimento e é revelada por convulsões em metade dos pacientes afetados. Na forma infantil, hipoglicemia ocorre entre o 1º e 12º meses de vida e é também revelada por convulsões em metade dos pacientes. Quanto mais tarde o início das manifestações clínicas, geralmente melhor o prognóstico, com melhor resposta ao tratamento medicamentoso. As características da hipoglicemia são similares àquelas da forma neonatal, entretanto, menores taxas de infusão de glicose são requeridas para manter normoglicemia (12-13mg/Kg/min) (4).

Sua incidência é altamente variável: de 1/50.000 nascidos vivos na Europa Central até 1:2.500 em regiões de alta consangüinidade, como a Península arábica e a Escandinávia (5). Dados de um estudo finlandês desenvolvido em 2002 indicam uma incidência de 1/42.000 nascidos vivos nesse país. A grande maioria dos lactentes tem hipoglicemia grave e resistente ao tratamento com diazóxido.

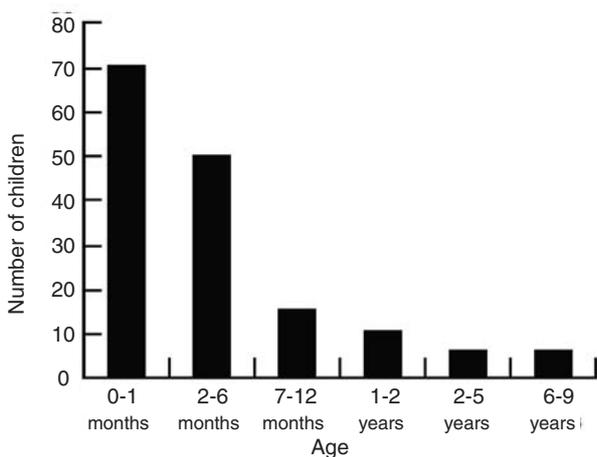


Figura 1. Número de crianças que apresentam hiperinsulinismo em relação ao início da manifestação da doença. Modificado de ref. 3.

É freqüentemente herdada de maneira autossômica recessiva, como resultado de mutações nos genes (11p15) que codificam os canais de potássio ATP-dependentes das células β -pancreáticas (mutações específicas dos receptores de sulfoniluréia SUR-1 ou dos próprios canais de potássio $K_{ir}6.2$) (6). Esses canais têm papel importante na regulação da secreção de insulina: o seu fechamento, induzido pela glicose, inicia a despolarização da membrana da célula beta e a abertura dos canais de cálcio, resultando em aumento do cálcio no citosol, o que dispara a secreção de grânulos contendo insulina. Nas células β pancreáticas normais, os canais K_{ATP} estão abertos e o potencial da membrana em repouso é próximo ao potencial de equilíbrio para os íons potássio (figura 2). Nos pacientes com HHPI, os canais de potássio permanecem constantemente fechados, mantendo um estado de ativação persistente dos canais de cálcio voltagem-dependentes e hipersecreção desregulada de insulina (figura 3) (7).

A causa mais comum de alterações nos canais K_{ATP} são mutações *missense* nos genes que codificam as 2 subunidades (SUR-1 e $K_{ir}6.2$). Num recente estudo conduzido na Finlândia, a partir de 1972, abrangendo praticamente todos os casos de HHPI daquele país ao longo de 27 anos (43 casos no total), mutações foram detectadas em 60% dos pacientes. Sete mutações foram identificadas, cinco delas novas – em casos isolados – e duas previamente conhecidas, SUR-1-V187D e SUR-1-E1506K. As duas últimas, somadas, representaram 88% do total de pacientes com mutações (8). Se essas representam, também, a maior parte dos casos de mutações em nível mundial, ainda não se sabe, mas é provável que

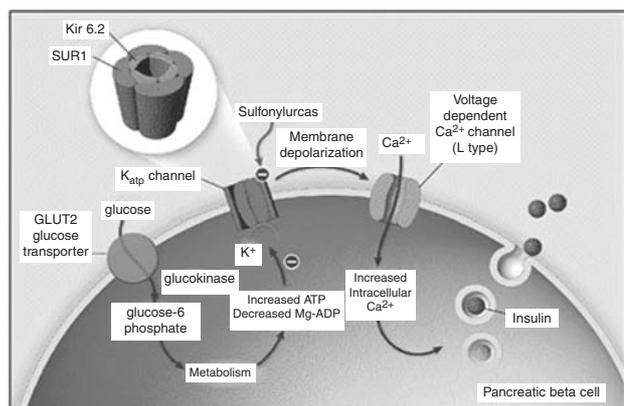


Figura 2. Representação esquemática da célula beta pancreática normal, ilustrando o papel do canal de potássio ATP-dependente (K_{ATP}) na secreção de insulina. Modificado de Gloyn AL. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med* 2004;350:1838-49.

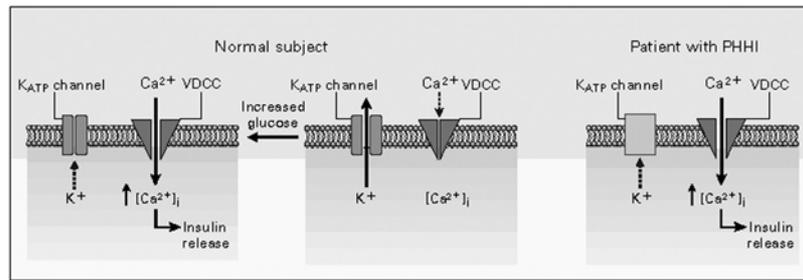


Figura 3. Esquema demonstrando o K_{ATP} canal em célula beta pancreática normal e com Hipoglicemia Hiperinsulinêmica Persistente da Infância (PHHI). Modificado de ref. 7.

sim. No mesmo estudo, Huopio e cols. tentaram avaliar as conseqüências funcionais *in vivo* dessas mutações, através da determinação da resposta aguda de secreção de insulina e peptídeo C aos estímulos com cálcio, glicose e tolbutamida endovenosos. Os pacientes portadores de mutações tiveram respostas significativamente maiores ao estímulo com cálcio que pacientes sem mutações. Entretanto, nem todos os portadores de mutações foram corretamente identificados através deste teste. Já a resposta de insulina ao teste da tolbutamida, em portadores de mutações, é comprometida em diferentes graus, de acordo com o genótipo. Como conclusão, propuseram que a combinação dos testes do cálcio e da tolbutamida é útil na detecção de casos de HHPI apesar de, muitas vezes, os resultados serem muito complexos e de difícil interpretação.

Existem formas autossômicas dominantes com mutações ativadoras dos genes da glutamato desidrogenase/GLUD1 (Síndrome de hiperinsulinismo com hiperamonemia) e da glucoquinase, que cursam com hipoglicemias neonatais congênitas menos severas e podem responder bem ao diazóxido (6).

No momento em que se instala a hipoglicemia, recomenda-se colher amostra sanguínea para realizar os seguintes exames: glicemia, cetonemia, ácidos graxos livres, amônia (para confirmar/descartar a síndrome de hiperinsulinismo com hiperamonemia – forma autossômica dominante com mutação ativadora do gene da glutamato desidrogenase/GLUD1), insulina, peptídeo C, cortisol e GH. Pode-se colher também a próxima amostra urinária para pesquisa de cetonúria (3).

Glaser e cols. (9), numa revisão sobre os critérios clínicos e bioquímicos para o diagnóstico de HHPI, propuseram os seguintes: 1) glicemias plasmáticas $< 48\text{mg/dL}$; 2) níveis de insulina plasmática não suprimidos durante as hipoglicemias; 3) níveis séricos inapropriadamente baixos de ácidos graxos livres e corpos cetônicos; 4) elevação glicêmica $> 30\text{mg/dL}$, após injeção de glucagon $0,03\text{mg/kg}$; 5) necessidade de infusão contínua de glicose acima de 15mg/kg/min

para manter o estado euglicêmico; 6) ausência de cetonúria. Nem todos estes critérios estão necessariamente presentes para firmar o diagnóstico de HHPI.

O cateterismo seletivo das veias que drenam o pâncreas e a análise histológica per-operatórias permitem uma adequada distinção entre as formas focal e difusa, o que é fundamental no que diz respeito à extensão da ressecção pancreática a ser realizada como tentativa de tratamento definitivo – pancreatectomia parcial versus quase-total (10,11).

A distinção entre as formas focais ou difusas de hiperinsulinismo é extremamente importante para o sucesso terapêutico cirúrgico dos pacientes acometidos. Ou seja, pacientes com a forma focal podem ser tratados com pancreatectomia parcial, caso a região de hiperplasia focal possa ser identificada, enquanto os outros são tratados com pancreatectomia quase-total se não houver sucesso terapêutico com medicações. Entretanto, muitos médicos não utilizam critérios para a diferenciação histológica e indicam a pancreatectomia quase-total em todos os casos resistentes ao tratamento medicamentoso (12). A forma focal representa cerca de 30% dos casos (10).

Lonlay-Debeney e cols. (13) demonstraram que a similaridade dos sintomas e alterações bioquímicas nesses dois grupos (formas difusa e focal) indica que a secreção de insulina é igualmente desordenada em ambos, não possibilitando o diagnóstico diferencial clínica e bioquimicamente. Como a diferenciação é essencial, todos os meios disponíveis deveriam ser usados para diagnosticar a forma focal ou difusa de hiperinsulinismo antes de encaminhar a criança para a cirurgia.

Com a cateterização pancreática trans-hepática e coleta de amostras de sangue venoso pancreáticas, foi possível localizar a lesão em 89% dos neonatos com hiperinsulinismo focal (13). Após a ressecção parcial, nenhum desses pacientes apresentou sintomas de hipoglicemia e todos mantiveram glicemias plasmáticas pré e pós-prandiais, hemoglobina glicada e teste oral de tolerância à glicose dentro dos valores normais durante

o período médio de seguimento de 3,6 anos. Em contraste, após pancreatemia quase-total, 43% dos pacientes com lesão difusa apresentaram hipoglicemia persistente, 27% desenvolveram diabetes mellitus e 23% desenvolveram hiperglicemia pós-prandial; apenas 7% apresentaram normoglicemia e 63% necessitaram de tratamento para insuficiência pancreática exócrina.

Previamente à cateterização da drenagem venosa pancreática, recomenda-se que a administração de todas as drogas seja interrompida por 5 dias e que seja iniciada infusão contínua de glicose, visando manter a glicemia em níveis $\geq 60\text{mg/dL}$. Após, punciona-se a veia porta e, em amostras de sangue da veia porta, esplênica, mesentérica e das pequenas veias da cabeça, istmo, corpo e cauda do pâncreas, devem ser dosados glicemia, insulina e peptídeo C. Quando 1 ou 2 amostras contíguas têm altos níveis de insulina em relação às outras, diagnostica-se a forma focal; quando várias amostras apresentam insulinemia elevada, confirma-se a forma difusa da doença. Após a ressecção da porção acometida do pâncreas, novas amostras de sangue devem ser testadas para garantir que o tecido pancreático restante é normal.

Sempoux e cols. (11), em 1998, propuseram critérios histopatológicos ao corte de congelação para a diferenciação entre as formas focais e difusas e orientando a extensão da pancreatemia. Essa classificação se baseia na média da mensuração dos raios dos 50 maiores núcleos de células β da amostra (50-MNR) e na concentração de núcleos por cada $1.000\mu\text{m}^2$ de tecido de ilhotas (BCNC). A 50-MNR $> 3,7\mu\text{m}$ (para a forma difusa) e BCNC $> 12/1.000\mu\text{m}^2$ (para a forma focal) permitiram chegar à classificação correta das formas em respectivamente 90,9% e 100% dos casos.

Outras técnicas para se tentar fazer a distinção entre as duas formas são ultra-sonografia pré-operatória e intra-operatória, tomografia computadorizada, ressonância magnética e angiografia celiaca. As limitadas informações já publicadas não têm mostrado valor nestes exames, particularmente no neonato (14). Entretanto, exames de imagem devem ser considerados em crianças mais velhas (acima de 1 ano), nas quais a possibilidade de presença de um adenoma isolado é grande (15).

Pancreatemia parcial ou quase-total quase sempre é necessária, mas o tratamento medicamentoso, via de regra, é tentado inicialmente e inclui infusão endovenosa contínua de glicose, alimentações freqüentes, diazóxido (esse freqüentemente associado a um diurético tiazídico), octreotide e glucagon, geralmente, tentados nessa seqüência.

O tratamento deve ser iniciado rápida e agressivamente para prevenir dano cerebral irreversível e

geralmente necessita de nutrição em cateter venoso central associada com alimentação contínua usando sonda nasogástrica. Glucagon pela via IV, contínuo ou SC (1-2mg/dia), pode ser adicionado quando os níveis de glicemia permanecem instáveis apesar de altas doses de infusão de glicose (16).

Ao mesmo tempo, tratamentos específicos devem ser iniciados. Diazóxido, um agonista dos canais K_{ATP} , pode ser usado por via oral (6-15mg/Kg/dia dividido em 3 doses) como primeira opção (17,18). Apesar da maioria das formas neonatais ser resistente ao diazóxido (90% dos casos), a maioria das formas infantis (60%) é responsiva. O efeito adverso mais freqüente é o hirsutismo. Efeitos adversos hematológicos e retenção líquida são raros com doses usuais. Sua associação com a hidroclorotiazida (7-10mg/Kg/dia em duas doses) age sinergicamente na abertura dos canais K_{ATP} sensíveis e nos canais de potássio independentes do ATP inibindo a secreção de insulina. Além disso, o seu efeito diurético pode vencer a retenção líquida proporcionada pelo diazóxido (2), mas como efeitos colaterais podem advir hiponatremia e hipocalemia.

Há poucos relatos bem sucedidos do uso de nifedipina de liberação lenta em doses variando entre 0,25-2,5mg/Kg/dia divididas em 3 doses, apesar da resposta clínica a esta droga ser muito variável e ainda haver limitada experiência com o seu uso. O efeito colateral mais comum é hipotensão arterial (2).

O octreotide deve ser tentado antes da cirurgia para pacientes resistentes ao diazóxido/hidroclorotiazida e nifedipina. As doses variam entre 5-20 μg /Kg/dia IV ou SC (17). Altas doses podem agravar a hipoglicemia pela supressão do glucagon e GH.

O octreotide inibe não somente a liberação de GH, mas também a de TSH, glucagon, insulina, gastrina, VIP e outros hormônios de vários locais do trato gastrointestinal (19).

Seu efeito é atribuído à supressão na liberação de insulina pelas células beta pancreáticas (20), podendo ser útil tanto no pré-operatório – nos casos severos que necessitam melhores níveis glicêmicos – quanto no pós-operatório, quando a pancreatemia falha em normalizar a glicemia.

A resposta ao uso do octreotide é muito variável, mostrando, de certa maneira, os muitos fatores distintos envolvidos no hiperinsulinismo persistente em crianças (19).

Com o uso do octreotide em crianças, têm surgido preocupações sobre a possibilidade de retardo do crescimento. Entretanto, alguns estudos têm demonstrado que o crescimento e o desenvolvimento apresentam-se dentro dos valores normais. De Clue e

cols. (21,22), em 1989, observaram crescimento normal (paralelo com o percentil 50) durante tratamento com octreotide por longo período em uma criança com HHPI. Odink e Delemarre-van de Waal (23), em 1988, observaram baixa velocidade de crescimento (5,2cm/ano) durante tratamento com octreotide em uma criança de 3 anos de idade com nesidioblastose, mas após interrupção do tratamento ocorreu *catch-up* e a velocidade de crescimento aumentou para 12,2cm/ano. Tauber e cols. (24), em 1987, demonstraram que os níveis de GH noturno se mantiveram normais (pico de GH acima de 50ng/ml) em uma criança de 4 meses de idade tratada com infusão subcutânea contínua de octreotide. Já Thornton e cols. (25), em 1993, demonstraram que todos (n= 9) os pacientes recebendo terapia em longo prazo com octreotide tiveram alguma diminuição no crescimento linear e 2 tinham concentrações plasmáticas subnormais de IGF-1 e IGFBP-3 compatíveis com supressão do GH pelo octreotide.

Em adultos há relatos de aumento da incidência de cálculos biliares em pacientes tratados com octreotide. Por esse motivo, ultra-sonografia deveria ser feita pelo menos a cada 6 meses (a cada 3 meses se houver anormalidades clínicas ou bioquímicas) em todas as crianças em uso do octreotide. Terapia com ácido ursodesoxicólico demonstrou ser muito eficaz em dissolver microlitíase em 3 pacientes que desenvolveram esta complicação (19).

É importante salientar que é impossível prever qual criança irá responder a determinada droga sem antes tentá-la.

Apesar de a maioria dos pacientes tratados com medicamentos permanecerem droga-dependentes, alguns pacientes respondem bem e podem atingir remissão clínica completa relativamente rápida na forma focal (<16 meses) e mais tarde na forma difusa (60 meses). Esta remissão pode ocorrer devido à apoptose das células b pancreáticas (26), e alguns autores recomendam inicialmente tratamento conservador. A possibilidade de remissão justifica interrupção da terapia medicamentosa após 1 ano de tratamento para procurar por remissão espontânea (16), sempre com a criança sob monitoração, internada em um hospital.

DISCUSSÃO

Frente a uma recém-nascida de 9 dias de vida, grande para a idade gestacional, filha de mãe não-diabética, com hipoglicemias a partir de 24h de vida, suspeitou-se de hiperinsulinemia e iniciou-se a propedêutica com as

dosagens de glicemia, cetonemia, insulina, peptídeo C, cortisol e GH, durante o momento da hipoglicemia. Por dificuldades laboratoriais não obteve-se prontamente a dosagem de cortisol. Na seqüência, essa dosagem não mais se mostrou necessária, já que chegou-se logo à certeza de um quadro de HHPI.

Como já demonstrado, a relação insulina/glicose corrigida (figura 4) se mostrou aumentada, apesar de a dosagem isolada de insulina não ter se mostrado elevada, daí a grande utilidade dessa fórmula, que foi desenvolvida com a finalidade de aumentar a sensibilidade e reduzir o número de resultados falso-negativos para hiperinsulinemia (1).

Uma vez confirmada a hiperinsulinemia, redirecionou-se o tratamento, já que apenas a infusão contínua de glicose e uso de dexametasona, além de ingestão alimentar freqüente, não estavam sendo suficientes para manter o recém-nascido num estado sustentado de euglicemia. Como não se dispunha do diazóxido e havia receios em usar a nifedipina pela relativa falta de consistência nos estudos já realizados, iniciou-se o uso de octreotide, endovenoso, na bomba de infusão contínua, na dose de 12µg/kg/dia, em paralelo à infusão de glicose na taxa de 6mg/kg/min. A monitorização das glicemias capilares de 3-3h mostrou boa resposta, com manutenção de níveis glicêmicos entre 100-180mg/dL, chegando mesmo a apresentar glicemia capilar acima de 600mg/dL em uma medida durante a madrugada, com necessidade de redução na infusão de glicose e de octreotide. Den-

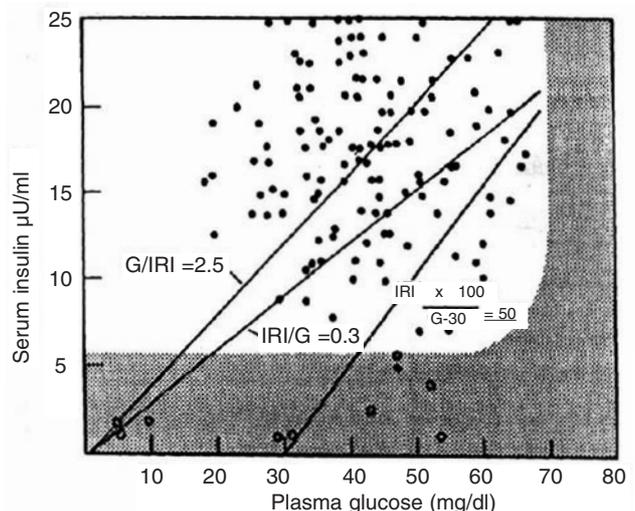


Figura 4. Gráfico demonstrando a maior sensibilidade na relação insulina/glicose corrigida comparativamente às relações glicose/insulina e insulina/glicose no diagnóstico de hiperinsulinismo. Os pontos à direita das retas indicam os casos que não são diagnosticados pelas respectivas fórmulas. Modificado de ref. 1.

tro de 2 dias chegou-se a uma dose fixa e estável de octreotide em 6µg/kg/dia com níveis glicêmicos mantidos entre 100-150mg/dL, sendo possível suspender a infusão contínua de glicose dentro de mais 3 dias. A partir de então, a criança começou a receber apenas mamadeiras freqüentemente (2-2h) e o octreotide foi trocado para a via subcutânea, numa dose 3x maior (devido à biodisponibilidade menor por essa via). Manteve, assim, glicemias entre 60-140mg/dL e pôde receber alta hospitalar após contato com a Prefeitura de sua cidade natal, que se comprometeu a fornecer o octreotide para a criança.

Uma vez em uso de octreotide, há que se considerar a possibilidade do seu impacto negativo sobre o crescimento e desenvolvimento, já que esse é um antagonista não apenas da liberação de insulina mas, também, de GH, TSH, glucagon, gastrina, VIP e outros hormônios secretados pelo trato gastrointestinal. Até o presente momento não se verificou nenhum efeito negativo sobre o crescimento da criança, que vem apresentando ganho de peso e estatura compatível com o percentil 75 da curva de M. Sempé e G. Pédrón e mantendo glicemias capilares entre 50-130mg/dL (aferições 2-3x/dia). De qualquer forma, esse período de seguimento (2 meses) é ainda muito pequeno e não permite nenhuma conclusão a esse respeito. Somente o seguimento a médio/longo prazo dará alguma resposta.

Pelo menos em princípio planeja-se mantê-la em uso de octreotide por cerca de 1 ano, quando deverá ser submetida a nova internação hospitalar e realização de exames, na tentativa de retirada da droga e pesquisa da remissão ou não do hiperinsulinismo. Caso a remissão não seja atingida, pode-se mantê-la em tratamento clínico, a menos que ela venha a apresentar algum efeito adverso que contra-indique a sua continuação.

É importante ressaltar que o espectro clínico dessa doença é muito variável e por si só não permite a diferenciação entre as formas focal e difusa. Conforme já discutido, apenas a cateterização de veias da drenagem pancreática e estudo histopatológico per-operatório permitem essa diferenciação. Caso a criança não apresente remissão da doença e necessite de tratamento cirúrgico, será necessário encaminhá-la a algum outro centro médico que disponha dos recursos necessários ao diagnóstico da forma da doença e tratamento definitivo específico.

CONCLUSÃO

Como já descrito, é relativamente fácil diagnosticar a HHPI, mas o maior problema encontra-se na distinção entre as duas formas da doença. Métodos diagnósticos

mais modernos como a cateterização seletiva da drenagem venosa pancreática são ainda relativamente pouco difundidos, restritos a alguns centros médicos e de difícil realização, além de serem invasivos e, por isso, não desprovidos de complicações intrínsecas.

O tratamento clínico com as drogas disponíveis na atualidade na maioria das vezes não se mostra eficiente, e o tratamento cirúrgico, quase sempre, se faz necessário, em algum momento da vida da criança.

O octreotide tem-se mostrado uma boa opção terapêutica, mas os dados dos estudos sobre o seu uso na HHPI são controversos, além de ser um tratamento de custo elevado, não isento de riscos e que requer várias injeções subcutâneas durante o dia, o que pode ser extremamente desconfortável para a criança. Mais estudos com o uso deste análogo da somatostatina, inclusive com a forma de liberação prolongada (LAR), precisam ser feitos.

Novos fármacos que tenham o mínimo de efeitos colaterais e a propriedade de inibir, seletivamente, a liberação de insulina pelas células β pancreáticas precisam ser desenvolvidos.

Na falha do tratamento clínico, a indicação cirúrgica é obrigatória. Mas qual a extensão da pancreatectomia a ser feita? Aí é que se encontra a importância do diagnóstico preciso entre as duas formas da doença, já que os casos focais são adequadamente tratados através da pancreatectomia parcial. Estes respondem por 30% dos casos da doença, parcela considerável que não pode ser desprezada e tratada cirurgicamente da mesma maneira que a forma difusa, esta quase inevitavelmente associada à progressão para os graves efeitos adversos da pancreatectomia quase-total. A doença focal pode estar presente em diferentes partes do pâncreas e, por isso, o seguimento a ser ressecado é variável, de acordo com a sua exata localização.

REFERÊNCIAS

1. Eastman RC. Hypoglicemia. In: Moore WT, Eastman RC. **Diagnostic endocrinology**. 2nd ed. St Louis: Mosby, 1996. p.229-42.
2. Aynsley-Green A, Hussain K, Hall J, Saudubray JM, Nihoul-Fekete C, De Lonlay-Debeney P, et al. Practical management of hyperinsulinism in infancy. **Arch Dis Child Fetal Neonatal** 2000;82:98-107.
3. Aynsley-Green A. Hyperinsulinism in infancy and childhood from genotype to clinical management. In: S O'Rahilly, D Dunger, eds. **Genetic insights into pediatric endocrinology and metabolism**. Bristol: Bioscientifica [in press.]
4. de Lonlay P, et al. Clinical aspects and course of neonatal hyperinsulinism. **N Eng J Med** 1999;340:169-75.

5. Muller D, Zimmering M, Roehr CC. Should nifedipine be used to counter low blood sugar levels in children with persistent hyperinsulinaemic hypoglycemia? **Arch Dis Child** 2004;89:83-5.
6. Cryer PE. Glucose homeostasis and hypoglycemia. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. **Williams textbook of endocrinology**. 10th ed. Philadelphia:Elsevier Science, 2003. p.1599-608.
7. Dunne MJ, Kane C, Shepherd RM, Sanchez JA, James RF, Johnson PR, et al. Familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy and mutations in the sulfonylurea receptor. **N Eng J Med** 1997;336:703-6.
8. Huopio H, Jääskeläinen J, Komulainen J, Miettinen R, Karkkainen P, Laasko M, et al. Acute insulin response tests for the differential diagnosis of congenital hyperinsulinism. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:4502-7.
9. Glaser B, Thornton PS, Herold K, Stanley CA. Clinical and molecular heterogeneity of familial hyperinsulinism. **J Pediatr** 1998;133:801-2.
10. Dubois J, Brunelle F, Touati G, Sebag G, Nuttin C, Thach T, et al. Hyperinsulinism in children: diagnostic value of pancreatic venous sampling correlated with clinical, pathological and surgical outcome in 25 cases. **Pediatr Radiol** 1995;25:512-6.
11. Sempoux C, Guiot Y, Lefevre A, Nihoul-Fekete C, Jaubert F, Saudubray JM, et al. Neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia: heterogeneity of the syndrome and keys for differential diagnosis. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:1455-61.
12. Filler RM, Weinberg MJ, Cutz E, Wesson DE, Ehrlich RM. Current status of pancreatectomy for persistent idiopathic neonatal hypoglycemia due to islet cell dysplasia. **J Pediatr Surg** 1991;26:60-75.
13. de Lonlay P, et al. Clinical features of 52 neonates with hyperinsulinism. **N Eng J Med** 1999;340:1169-75.
14. Nihoul-Fekete C, De Lonay-Debenay P, Brunelle F, Rahier J, Saudubray JM. Partial pancreatectomy as a curative treatment in neonatal persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. In: Herausgegeben von, Wolfgang Rabl, K Mohnike, editors. **Nesidioblastose, von der molekularen, patophysiologie zur therapie**. Heidelberg:Johann Ambrosius Barth, 1998. p.628-33.
15. Soltesz G, Aynsley-Green A. Hyperinsulinism in infancy and childhood. **Ergeb Inn Med Kinderheilkd** 1984;51:115-202.
16. de Lonlay P. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. **Orphanet Encyclopedia**, june 2003.
17. Haney PM. Neonatal hypoglycemia. **UpToDate** 2004:v12.2: www.uptodate.com.
18. Touati G, Poggi-Travert F, Ogier de Baulny H, Rahier J, Brunelle F, Nihoul-Fekete C, et al. Long-term treatment of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy with diazoxide: a retrospective review of 77 cases and analysis of efficacy-predicting criteria. **Eur J Pediatr** 1998;157:628-33.
19. Tauber MT, Harris AG, Rochiccioli P. Clinical use of the long acting somatostatin analogue octreotide in pediatric patients. **Eur J Pediatr** 1994;153:304-10.
20. Oosterom R, Verleun T, Uitterlinden P, Bruining HA, Bruining GJ, Verschoor L, et al. Studies on insulin secretion by monolayer cultures of normal and tumorous human pancreatic cells. Effects of glucose, somatostatin and SMS 201-995. **J Endocrin Invest** 1987;10:547-52.
21. De Clue TJ, Malone JI, Marchese M. Long-term treatment of an infant with nesidioblastosis using the somatostatin analogue SMS 201-995. **Clin Res** 1989;37:61A.
22. De Clue TJ, Malone JI, Bercu BB. Linear growth during long-term treatment with somatostatin analogue (SMS 201-995) for persistent hyperinsulinaemic hypoglycemia of infancy. **J Pediatr** 1990;116:747-50.
23. Odink RJH, Delemarre-van de Waal HA. Growth in a girl with nesidioblastosis during and after treatment with the somatostatin analogue SMS 201-995. **Proceedings of the 27th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Endocrinology, Copenhagen 1988**.
24. Tauber MT, Tauber JP, Harris AG, Rochiccioli R. Long-term treatment by a long acting somatostatin analogue (SMS 201-995) in a four month boy presenting with primary permanent hyperinsulinism. **26th Annual Meeting, European Society for Pediatric Endocrinology, Toulouse 1987**.
25. Thornton PS, Alter CA, Levitt KLE, Baker L, Stanley CA. Short and long-term use of octreotide in the treatment of congenital hyperinsulinism. **J Pediatr** 1993;123:637-43.
26. Kassen SA, Ariel I, Thornton PS, Scheimberg I, Glaser B. β -cell proliferation and apoptosis in the developing normal human pancreas and in hyperinsulinism of infancy. **Diabetes** 2000;49:1325-33.

Endereço para correspondência:

Marco Aurélio Silveira Almeida
 Av. Independência 1759, apto. 301 A
 36016-321 Juiz de Fora, MG
 E-mail: marco.silveira@ig.com.br